

**Das Verhalten der Inulin- und PAH-Clearance
sowie der renalen Gefäßwiderstände
unter dem Einfluß von Camphidonium**

von

Christel Gburek

aus Neustadt/Coburg

*Erlangen - Nürnberg
1961*

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Henning

Das Verhalten der Inulin- und PAH-Clearance sowie
der renalen Gefäßwiderstände unter dem Einfluß
von Camphidonium.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Christel Gburek
aus
Neustadt/Coburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. G. Hegemann

Referent: Professor Dr. med. Norbert Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 11. 1961

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Kasuistik und Methodik	2
Ergebnisse	10
Diskussion	16
Zusammenfassung	17
Literaturverzeichnis	18

E i n l e i t u n g

Bei der Behandlung von Hochdruckkranken ist man vielfach auf symptomatische Behandlungsmethoden angewiesen. Um der Entstehung der Arterio- und Arteriolsklerose vorzubeugen, ist eine möglichst gleichbleibende Senkung des erhöhten Blutdruckes auf Normalwerte erstrebenswert. Auch das Auftreten von Zeichen der Linksherzinsuffizienz oder von apoplektischen Insulten kann man durch die langdauernde, konstante Senkung des arteriellen Blutdruckes verhindern.

Die Rauwolfia-Alkaloide haben nur eine geringe blutdrucksenkende Wirkung und werden hauptsächlich wegen ihrer sedierenden Eigenschaften verabreicht. Nebenwirkungen auf die Niere sind nicht bekannt.

Eine stärker blutdrucksenkende Funktion lassen die 1950 zuerst von Gross (1) und Reubi (2) untersuchten Hydrazinophthalazine erkennen. Es wurde eine Senkung des arteriellen Blutdruckes, eine Zunahme der Pulsfrequenz, des Schlag- und Minutenvolumens und des peripheren Gefäßwiderstandes beobachtet. Außerdem wurde eine Zunahme der Nierendurchblutung festgestellt. Leider kommt es bei der therapeutischen Dauerbehandlung zu zahlreichen unangenehmen Nebenerscheinungen (Kopfschmerzen, Herzklopfen, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Tremor, Muskelkrämpfe, Panzytopenie). Man kann daher nicht alle Hypertoniker mit Phthalazin-Verbindungen behandeln.

Noch geringer ist die therapeutische Breite bei den Veratrum-Alkaloiden. Sehr häufig muß die Behandlung mit diesen Stoffen wegen starken Erbrechens unterbrochen werden. Die Wirkung auf den Blutdruck beruht auf der Auslösung eines "Bezold-Jarisch-Reflexes". Nach parenteraler Verabreichung wurde eine mäßige Herabsetzung der Glomerulumfiltration und keine wesentliche Beeinflussung der Nierendurchblutung gefunden (3). Bei starkem Blutdruckabfall sinkt die Glomerulumfiltration deutlich ab. Die Veratrum-Alkaloide sind bei Normotonikern und bei allen Hypertonikern wirksam.

Wegen der häufigen Nebenwirkungen und der teilweise ungenügenden Wirksamkeit der erwähnten Mittel hat man in manchen Fällen von Hypertonie versucht, Ganglienblocker vom Typ der quaternären Ammoniumbasen (4) anzuwenden. Es kommt zu einer Hemmung der autonomen Ganglien. Bei Horizontallage wird der Blutdruck von Normotonikern nur wenig beeinflusst. Hypertoniker lassen meistens einen deutlichen Blutdruckabfall erkennen. Als unangenehme Nebenwirkungen sind vor allem der orthostatische Kollaps und eine Verminderung der Nierendurchblutung bekannt (5). Auch die Anwendung der neueren Ganglienblocker Ecolid (6) und Diamonal (7) führt in den meisten Fällen zu einer Einschränkung der Nierendurchblutung und der Glomerulumfiltration. Als die Verbindung Camphidonium* in den Handel gebracht wurde, interessierte uns die Frage, ob auch bei Verwendung dieses Stoffes die Nierendurchblutung beeinflusst wird. Es wurde daher das Verhalten der Inulin- und PAH-Clearance vor und nach intravenöser Injektion von Camphidonium an 17 Hochdruckkranken untersucht. Während die vorliegenden Untersuchungen nahezu abgeschlossen waren, machten auch Fritzer und Watschinger (8) in ihrer Arbeit "Zur Hochdrucktherapie mit Camphidonium compositum" Angaben über das Verhalten der Inulin- und PAH-Clearance bei Anwendung von Camphidonium. Sie fanden eine starke Senkung der Clearancewerte.

K a s u i s t i k u n d M e t h o d i k

An 17 Hypertonikern, 11 Männern und 6 Frauen, wurde die Inulin- und PAH-Clearance nach Dauerinfusion mit Blasenverweilkatheter vor und nach intravenöser Injektion von Camphidonium durchgeführt. Über Alter, Geschlecht, Körpergewicht, die Höhe des Blutdruckes vor der Behandlung, die Diagnose sowie die wichtigsten klinischen Befunde gibt die nachfolgende Tabelle Aufschluß.

* N-(- γ -Trimethylammonium)-N-methyl-camphidinium-dimethylsulfat

1. E.K., ♂, 58 J., 60,7 kg.

Diagnose: Essentielle Hypertonie. EKG: Zeichen der Linksüberlastung. Blutdruck bei Klinikaufnahme: 220/80 mm Hg. Kreatinin-Clearance: 96 ml/min. Rest-N: normal.

2. G.O., ♂, 58 J., 79 kg.

Diagnose: Essentielle Hypertonie (seit 3 Jahren bekannt). Blutdruck bei Klinikaufnahme: 215/130 mm Hg. Herz linksverbreitert. EKG: Zeichen der Linksüberlastung. Augenhintergrund: Fundus hypertonicus. Rest-N: normal.

3. M.K., ♀, 61 J., 98,5 kg.

Diagnose: Essentielle Hypertonie mit beginnender Renalisation. Blutdruck bei Klinikaufnahme: 180/90 mm Hg. Herz linksverbreitert, Systolikum über allen Ostien. Rest-N: normal. Kreatinin-Clearance: 81 ml/min. Volhard: verzögerte Ausscheidung, verminderte Konzentration.

4. H.P., ♂, 38 J., 75 kg.

Diagnose: Essentielle Hypertonie (seit 1 Jahr bekannt). Blutdruck bei Klinikaufnahme: 200/105 mm Hg. Volhard: deutliche Ausscheidungsverzögerung. Rest-N: normal.

5. G.S., ♂, 23 J., 55 kg.

Diagnose: Chronische Glomerulonephritis und hochgradige Schrumpfnieren. Blutdruck bei Klinikaufnahme: 250/160 mm Hg. Rest-N: 118 mg%. Harnbefund: Proteinurie und Zylindrurie. Retinitis angiospatica. Anämie.

6. F.I., ♂, 50 J., 72,4 kg.

Diagnose: Essentielle Hypertonie. Blutdruck bei Klinikaufnahme: 160/100 mm Hg. Kreatinin-Clearance: 151 ml/min. Rest-N: normal. In der Anamnese chronische Polyarthrititis und chronische Tonsillitis.

7. A.T., ♂, 43 J., 73 kg.

Diagnose: Essentielle Hypertonie. Zustand nach apoplektischem Insult. Hypertonus seit 10 Jahren bekannt. Blutdruck bei Klinikaufnahme: 220/130 mm Hg. Volhard: Ausscheidung etwas verzögert. Konzentrationsfähigkeit mäßig eingeschränkt. Rest-N: normal.

8. J.H., ♂, 57 J., 53,9 kg.

Diagnose: Hypertonie mit Renalisation. Kreatinin-Clearance: 47 ml/min. Volhard: Ausscheidung eingeschränkt, Konzentrationsschwäche. Harnbefund: Spuren Eiweiß.
Rest-N: normal.

9. E.C., ♂, 53 J., 67 kg.

Diagnose: Essentielle Hypertonie. Blutdruck bei Klinikaufnahme: 185/105 mm Hg. Kreatinin-Clearance: 157 ml/min.
Rest-N: normal.

10. M.H., ♀, 58 J., 88 kg.

Diagnose: Essentielle Hypertonie mit Zeichen beginnender Linksinsuffizienz. Hypertonus seit 2 Jahren bekannt. Blutdruck bei Klinikaufnahme: 300/140 mm Hg. Volhard: Geringe Ausscheidungs- und Konzentrationsschwäche.
Rest-N: normal.

11. A.K., ♂, 35 J., 62,5 kg.

Diagnose: Chronische Glomerulonephritis und chronische Tonsillitis. Kreatinin-Clearance: 98,5 ml/min. Harnbefund: Geringe Albuminurie, Hämaturie und Zylindrurie.
Rest-N: normal.

12. A.S., ♂, 55 J., 84 kg.

Diagnose: Essentielle Hypertonie (seit 10 Jahren bekannt). Blutdruck bei Klinikaufnahme: 240/159 mm Hg. Volhard: Einschränkung des Konzentrationsvermögens und der Ausscheidung. Rest-N: normal. Augenhintergrund: Fundus hypertonicus.

13. M.T., ♀, 56 J., 67 kg.

Diagnose: Essentielle Hypertonie (seit 3 Jahren bekannt). Blutdruck bei Klinikaufnahme: 245/125 mm Hg. Kreatinin-Clearance: 173 ml/min. Rest-N: normal.

14. R.H., ♀, 18 J., 57 kg.

Diagnose: Subchronische Glomerulonephritis. Blutdruck bei Klinikaufnahme: 240/145 mm Hg. Urinbefund: Mikrohämaturi minimale Albuminurie. Rest-N: normal.

15. B.S., ♀, 28 J., 68 kg.

Diagnose: Kimmelstiel-Wilson-Syndrom nach Pyelonephritis bei Diabetis mellitus. Blutdruck bei Klinikaufnahme: 240/145 mm Hg. Ödeme, Kreatinin-Clearance: 64,8 ml/min. Urinbefund: Albuminurie. Rest-N: normal.

16. J.Z., ♂, 55 J., 61 kg.

Diagnose: Essentielle Hypertonie (seit 6 Jahren bekannt). Blutdruck bei Klinikaufnahme: 290/130 mm Hg. EKG: Zeichen der Linksüberlastung und Myokardfunktionsstörung. Augenhintergrund: Fundus hypertonicus. Kreatinin-Clearance: 72,8 ml/min. Rest-N: normal.

17. G.K., ♀, 64 J., 55 kg.

Diagnose: Essentielle Hypertonie, Coronarinsuffizienz. Hypertonus seit 9 Jahren bekannt. Blutdruck bei Klinikaufnahme: 180/90 mm Hg. Linksverbreiterung des Herzens, Systolicum über allen Ostien. Rest-N: normal.

Die Untersuchungen wurden am nüchternen Patienten in leichter Schräglage vorgenommen. Eine halbe Stunde vor Beginn der Untersuchungen tranken die Patienten 500 ml Tee und erhielten weitere 500 ml Flüssigkeit stündlich.

Es wurde nach Harnröhrenanaesthesie mit 0,2%igem Pantocain bei den männlichen Patienten und ohne Anaesthesie bei den untersuchten Frauen ein Mehrlochkatheter aus Gummi in die Blase eingeführt, der Blasenharn vollständig entleert und die Blase durch dreimaliges Einbringen von je 20 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung und anschließend von 50 ml Luft gespült. Am Ende der Spülung begann die Vorperiode, die 15 bis 30 Minuten dauerte und zur Bestimmung der Leerwerte diente. Der gewonnene Harn wurde zusammen mit der bei der abschließenden Blasenspülung entleerten physiologischen Kochsalzlösung in Bechergläsern aufgefangen.

Durch Venenpunktion wurde Blut zur Leerwertbestimmung entnommen und durch die gleiche Kanüle wurden 10%ige Inulin-Lösung und 20%ige PAH-Lösung injiziert. Die injizierten Mengen wurden unter Annahme eines Verteilungsvolumens von 16 % des Körpergewichtes für Inulin und von 28 % des Körpergewichtes für PAH so berechnet, daß eine theoretische Konzentration von 20 mg% für Inulin und von 1,5 mg% für PAH erreicht wurde. Zur Erzielung von konstanten Plasmakonzentrationen wurde über die gleiche Kanüle eine Dauerinfusion mit einem Minutenvolumen von 0,4 ml/min angeschlossen. Wir benutzten das Dauerinfusionsgerät der Firma B. Braun, Melsungen. Die pro Minute injizierten Inulin- und PAH-Mengen wurden unter Annahme geeigneter Werte für die Inulin- und PAH-Clearance (entsprechend dem klinischen Bild) abgeschätzt. Nach 30 Minuten Dauerinfusion schlossen sich die eigentlichen Sammelperioden an. Durch eine Verweilkanüle wurde einer Vene des noch freien Armes, etwa in der Mitte jeder Sammelperiode, Blut entnommen. Nach drei Sammelperioden injizierten wir durch dieselbe Kanüle 1,5 - 6 mg Camphidonium und nahmen vor und nach der Injektion im Abstand von wenigen Minuten fortlaufend Blutdruckmessungen vor. In der Regel benötigen wir 3 mg, um eine deutliche Blutdrucksenkung zu erzielen. Die tiefsten Blutdruckwerte wurden meistens nach 10 - 20 Minuten erreicht. Daran schlossen sich noch 5 weitere Sammelperioden an.

PAH und Inulin wurden aus dem Serum nach Eiweißfällung mit $\text{Cd}(\text{OH})_2$ photometrisch nachgewiesen. PAH wurde als rote Diazoniumverbindung nach Smith und Mitarbeitern (9) mit Filter S 53, Inulin nach Säurehydrolyse und Reduktion von Phosphormolybdänsäure durch die freiwerdende Fruktose nach Frank und Scheiffarth (10) mit Filter S 72 mit dem Zeissphotometer Elko II gemessen.

Die Clearancewerte wurden nach der Formel $C = \frac{U \times V}{P \times t}$ berechnet, wobei U und P die Konzentrationen im Harn und Plasma, V das Harnvolumen und t die Periodendauer bedeuten. Für die 3 Perioden vor der Camphidonium-Injektion wurde der Mittelwert bestimmt und auf eine durchschnittliche Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ umgerechnet. Weiterhin wurden die Mittelwerte aus den ersten

beiden und aus der 3. bis 5. auf die Injektion folgenden Periode gebildet, die Streuung der Mittelwertsdifferenzen nach der Formel

$$s^2 = \frac{1}{N_1 + N_2 - 2} \left[\sum (x' - \bar{x}')^2 + \sum (x'' - \bar{x}'')^2 \right]$$

errechnet und die Signifikanz der Differenzen nach der t-Verteilung geprüft:

$$t = \frac{\bar{x}' - \bar{x}''}{s} \sqrt{\frac{N_1 \times N_2}{N_1 + N_2}}$$

Um einen Einblick in die Hämodynamik der Niere zu gewinnen, berechneten wir die Widerstände der Gesamtnierendurchblutung, des Vas afferens, Vas efferens und der Nierenvenen nach den Angaben von Gomez (11).

Der Widerstand (R), welcher bei der Durchblutung der Niere überwunden werden muß, setzt sich aus dem Widerstand der afferenten Arteriolen (R_A), dem Widerstand einer Verzweigung des Flüssigkeitsstromes im Bereich der glomerulären und efferenten Strombahn (R'_E) (einerseits durch die Glomeruli über die efferenten Arteriolen bis in die peritubulären Kapillaren, anderseits durch die Glomerulummembran, die Tubuli und nach Rückresorption ebenfalls bis in die peritubulären Kapillaren) und aus dem venösen Widerstand (R_V) zusammen. Für den Gesamtwiderstand $R = R_A + R'_E + R_V$ gilt nach der allgemeinen Gleichung für laminäre Strömungen auch

$$R = \frac{P_m - P_v}{Q} \times 1328 \text{ [Dyn . sec . cm}^{-5}\text{]}$$

P_m bezeichnet den arteriellen Mitteldruck, Q die Nierendurchblutung. $P_m = (P_s - P_d) \times 0,43 + P_d$. Der Faktor 1328 dient zur Umrechnung der Blutdruckwerte in mm Hg auf physikalische Maßeinheiten des CGS-Systems.

Da man annehmen darf, daß in den peritubulären Kapillaren die Rückresorption der peritubulären Flüssigkeit sistiert, wenn die Summe aus dem interstitiellen Druck (H) und dem onkotischen Druck (h) auf die Höhe des Kapillardruckes abgefallen ist, beträgt das Druckgefälle der venösen Strombahn $(H + h) - P_v$. Den venösen Widerstand erhält man demnach aus der Gleichung $R_v = \frac{H + h - P_v}{Q} \times 1328$. Der onkotische Druck (h)

wurde nach der empirischen Formel $h = 5 (C_m - 2)$ errechnet. $C_m = \frac{C_E + C_A}{2}$, wobei C_E bzw. C_A die Eiweißkonzentrationen des efferenten bzw. des afferenten Blutes sind. Infolge der Glomerulumfiltration nimmt die Eiweißkonzentration des Blutes im Vas efferens zu: $C_E = C_A \frac{Q'}{Q' - q}$ und man erhält

$$C_m = C_A \left(\frac{Q' - q/2}{Q' - q} \right).$$

Q' bezeichnet die Plasmadurchströmung und q die Glomerulumfiltration. Nach den bekannten Beziehungen der Widerstände einer Stromverzweigung gilt für den Bereich der glomerulären und peritubulären Verzweigung

$$\frac{R_E}{1/\bar{\lambda}} = \frac{q}{Q - q} \times 1328.$$

R_E bedeutet den Widerstand des Vas efferens, $1/\bar{\lambda}$ stellt den Widerstand des Flüssigkeitsstromes durch die Glomerulummembran und durch die Tubuli bis in die peritubulären Kapillaren dar (Glomerulumfiltration und Rückresorption des Filtrates). $\bar{\lambda}$ ist ein Maß für die Permeabilität der Glomerulummembran und gibt die pro mm Hg Druckdifferenz filtrierte Plasmamenge in der Zeiteinheit an.

Der Gesamtwiderstand einer Stromverzweigung beträgt:

$$R = \frac{R_1 \times R_2}{R_1 + R_2}$$

Im vorliegenden Falle gilt also:

$$R'_E = \frac{R_E \times 1328}{\lambda R_E + 1328} = \frac{R_E}{\frac{\lambda R_E}{1328} + 1} \quad R'_E = R_E \frac{Q - q}{Q}$$

Den Widerstand des Vas afferens bestimmt man durch Subtraktion des venösen und des efferenten Widerstandes vom Gesamtwiderstand $R_A = R - (R_V + R'_E)$. Durch Einsetzen der Formeln für R , R_V und R'_E erhält man:

$$R_A = \frac{1328}{Q} [P_m - (H + h + q/\lambda)]$$

Ergebnisse

In der Tabelle I sind die Mittelwerte der Kontrollperioden und der in 2 Gruppen zusammengefaßten Perioden nach Injektion von Camphidonium für die Inulin- und PAH-Clearance sowie die Blutdruckwerte aufgeführt. Außerdem ist die injizierte Dosis angegeben. Tabelle II gibt in übersichtlicher Weise die prozentualen Abweichungen der Mittelwerte vom Kontrollwert nach Injektion von Camphidonium für den Blutdruck und die Inulin- und PAH-Clearance wieder.

Tabelle I

Tabellarische Übersicht der Blutdruck- und Clearancewerte.

Name	Dosis (mg)	systolischer Blutdruck (mm Hg)			diastolischer Blutdruck (mm Hg)			Inulin- Clearance (ml/min)			PAH- Clearance (ml/min)		
		Ausgangs- wert	0-45 min	45-85 min	Ausgangs- wert	0-45 min	45-85 min	Ausgangs- wert	0-45 min	45-85 min	Ausgangs- wert	0-45 min	45-85 min
1 E.K.	1,5	190	148	145	95	73	72	70,6	114,5	87,3	437,9	439,3	453,5
2 G.O.	2,85	220	145	133	110	92	86	43,5	41,2	56,1	291,3	389,0	330,4
3 M.K.	3	165	135	135	80	70	70	62,3	55,5	66,5	265,2	299,8	464,2
4 H.P.	3	140	125	125	90	90	90	108,1	114,2	96,8	217,1	260,9	218,1
5 G.S.	2,7	190	185	177	150	115	110	7,3	14,7	16,4	34,8	36,3	35,8
6 F.I.	3	160	140	140	95	95	95	85,5	72,5	103,8	557,4	536,7	492,5
7 A.T.	3	165	135	118	110	97	85	74,5	51,8	59,2	165,7	157,3	180,4
8 I.H.	3	185	155	137	100	95	87	26,1	22,1	7,9	127,4	120,0	88,7
9 E.C.	3	210	180	176	110	107	106	63,3	59,8	42,8	348,6	307,4	304,0
10 M.H.	3	205	150	142	95	80	77	73,3	50,7	43,7	191,1	158,9	160,8
11 A.K.	3	150	130	125	100	105	100	56,3	58,3	45,4	148,8	163,6	149,2
12 A.S.	3	235	150	155	155	110	110	65,2	45,0	57,3	110,4	73,8	74,7
13 M.T.	5	210	210	200	105	105	120	102,0	85,9	77,3	207,0	158,7	149,5
14 R.H.	3	145	143	137	95	90	90	23,3	21,3	23,9	510,8	461,1	488,5
15 B.S.	5,25	230	175	133	125	110	90	49,4	9,9	31,9	142,3	82,1	97,5
16 J.Z.	6	265	105	115	145	80	85	50,1	5,1	17,3	148,0	25,7	86,6
17 G.K.	3	165	92	101	90	60	73	48,0	0,6	3,3	214,4	7,2	15,0

Abb.1

*Schematische Darstellung
der Gefäßwiderstände der Niere*

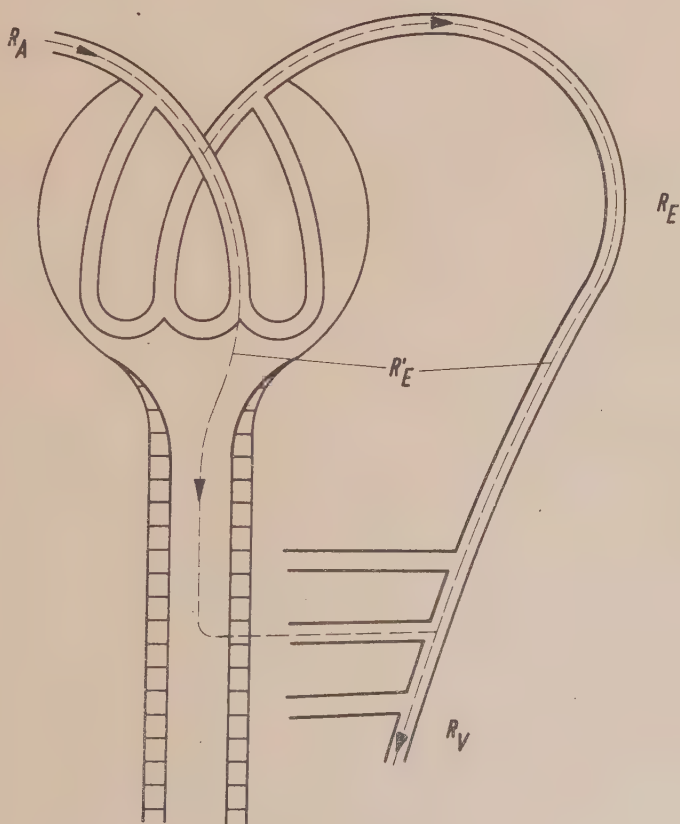


Abb. 2

Camphidonium i.v.

systolischer Blutdruck

mm Hg

260

220

180

140

100

Verhalten des Blutdruckes der Inulin- und PAH-Clearance sowie des Gesamtwiderstandes der Nierengefäße nach i.v. Verabreichung von Camphidonium

Injizierte Mengen: Fall 16 —●—●— 6 mg

Fall 7 —x—x—x 3 mg

Fall 1 —○—○—○ 1,5 mg

ml/min.

PAH-Clearance

400

300

200

100

0

ml/min.

Inulin-Clearance

120

80

40

0

Dyn. sec. cm $\cdot 10^{-3}$

Gesamtwiderstand
der Nierengefäße

160

140

120

100

80

60

40

20

0

0

30

60

90 min.

Tabelle II

Prozentuale Abweichungen des Blutdruckes und der Clearance-
werte von den Ausgangswerten.

		syst.Blutdruck		diast.Blutdruck		Inulin-Clearance		PAH-Clearance	
		0-45 min	45-85 min	0-45 min	45-85 min	0-45 min	45-85 min	0-45 min	45-85 min
1	E.K.	-22,2	-23,7	-23,2	-24,2	+ 62,1	+ 23,6	+ 0,3	+ 3,5
2	G.O.	-34,1	-39,6	-16,9	-21,9	- 5,9	+ 28,9	+33,5	+13,4
3	M.K.	-13,0	-15,0	-12,5	-12,5	- 10,8	+ 6,9	+13,0	+75,0
4	H.P.	-10,8	-18,8	0	0	+ 5,6	- 10,5	+20,1	+ 0,4
5	G.S.	- 2,7	- 6,9	-17,9	-21,5	+101,3	+124,6	+ 4,6	+ 2,8
6	F.I.	-60,4	-56,7	0	0	- 15,3	+ 21,4	- 3,8	- 8,3
7	A.T.	-18,2	-28,5	-11,9	-22,8	- 30,5	- 20,6	- 5,1	+ 8,8
8	I.H.	-16,3	-26,0	- 5,0	-13,0	- 15,4	- 69,8	- 5,9	-30,4
9	E.C.	-15,0	-16,2	- 2,0	- 3,7	- 6,7	- 33,0	-11,8	-12,8
10	M.H.	-26,9	-30,8	-15,8	-19,0	- 30,9	- 40,4	-16,9	-15,9
11	A.K.	-13,4	-16,7	+ 5,0	0	+ 3,5	- 19,4	-11,5	-19,3
12	A.S.	-36,2	-34,1	-29,1	-29,1	- 29,5	- 12,2	-33,2	-32,4
13	M.T.	0	- 4,8	0	+14,2	- 5,8	- 24,3	-23,4	-26,8
14	R.H.	- 0,2	- 5,6	- 5,3	- 5,3	- 0,6	+ 2,5	- 9,8	- 4,4
15	B.S.	-24,0	-42,2	-12,0	-28,0	- 80,2	- 35,5	-42,4	-31,6
16	J.Z.	-60,4	-56,7	-44,9	-41,4	- 98,1	- 71,1	-82,7	-41,5
17	G.K.	-44,3	-38,8	-33,4	-18,9	- 98,9	- 93,8	-96,6	-93,1
Mittel:		- 24,3 %		- 14,1 %		- 15 %	- 13,1%	-15,9%	-16,7%

Eine Blutdrucksenkung trat nach intravenöser Injektion von 1,5-6 mg Camphidonium bei 15 von 17 Patienten innerhalb weniger Minuten auf. Im Falle R.H., einer Erkrankung an intrakapillärer Glomerulonephritis (Nr. 14, Tab. I) und im Falle M.T., einer Patientin mit einem Elastizitätshochdruck (Nr. 13, Tab. I) kam es nach Injektion von 3 mg bzw. 5 mg Camphidonium trotz Hochlagerung nicht zum Absinken des arteriellen Blutdruckes.

Der systolische Blutdruck sank im Durchschnitt um 24,3 %, der diastolische um 14,1 %. In den Fällen J.Z. und G.K. fiel der systolische Blutdruck auf Werte um 100 mm Hg ab; dabei entwickelte sich ein Kreislaufkollaps mit Verwirrtheit, Schweißausbruch und

und Kältegefühl. In diesen beiden Fällen war auch eine besonders starke Einschränkung der Filtration und Durchblutung zu beobachten. Beide Patienten standen im vorgeschrittenen Lebensalter und litten an einer essentiellen Hypertonie mit generalisierter Arteriosklerose. Im Fall J.Z. verringerte sich die Inulin-Clearance um 98,1 % und die PAH-Clearance um 82,7 %. Bei der Patientin G.K. ging die Inulin-Clearance um 98,9 % und die Plasmadurchströmung um 96,6 % zurück. Die Inulin-Clearance lag im Durchschnitt in der ersten dreiviertel Stunde um 15,1 %, in den folgenden 40 Minuten um 13,1 %, die PAH-Clearance um 15,9 % und 16,7 % unter den Werten der Kontrollperioden. In je 5 Fällen kam es zu einem Anstieg der Inulin- und PAH-Clearance. In den übrigen Fällen sanken die Werte mehr oder weniger stark ab.

Tabelle III

Statistische Analyse der Clearanceergebnisse.

		Inulin-Clearance				PAH-Clearance			
		0-45 min		45-85 min		0-45 min		45-85 min	
		t-Prüf- wert	Sicher- heits- grenze	t-Prüf- wert	Sicher- heits- grenze	t-Prüf- wert	Sicher- heits- grenze	t-Prüf- wert	Sicher- heits- grenze
1	E.K.	-1,521	> 0,05	-1,402	> 0,05	-0,057	> 0,05	-8,907	< 0,01
2	G.O.	0,419	> 0,05	-3,209	< 0,05	-4,514	< 0,05	-1,655	> 0,05
3	M.K.	0,786	> 0,05	-0,712	> 0,05	-4,482	< 0,05	-7,473	< 0,01
4	H.P.	-0,423	> 0,05	0,823	> 0,05	-1,704	> 0,05	-0,057	> 0,05
5	G.S.	-0,277	> 0,05	-1,800	> 0,05	-0,589	> 0,05	-0,204	> 0,05
6	F.I.	0,781	> 0,05	-1,582	> 0,05	0,460	> 0,05	0,226	> 0,05
7	A.T.	22,948	< 0,01	10,159	< 0,01	1,969	> 0,05	-4,031	< 0,05
8	J.H.	0,471	> 0,05	3,161	< 0,05	0,891	> 0,05	5,540	< 0,01
9	E.C.	0,430	> 0,05	1,176	> 0,05	0,661	> 0,05	0,940	> 0,05
10	M.H.	1,851	> 0,05	4,023	< 0,05	11,330	< 0,01	8,890	< 0,01
11	A.K.	0,511	> 0,05	2,202	> 0,05	1,757	> 0,05	3,780	< 0,05
12	A.S.	1,038	> 0,05	0,795	> 0,05	1,419	> 0,05	2,837	< 0,05
13	M.T.	2,106	> 0,05	4,520	< 0,05	1,755	> 0,05	2,507	> 0,05
14	K.H.	1,239	> 0,05	-0,541	> 0,05	0,925	> 0,05	-0,022	> 0,05
15	B.S.	6,760	< 0,01	2,717	> 0,05	3,861	< 0,05	5,269	< 0,01
16	J.Z.	14,985	< 0,01	7,025	< 0,01	35,440	< 0,01	3,336	< 0,05
17	G.K.	8,100	< 0,01	10,945	< 0,01	62,473	< 0,01	81,612	< 0,01

In der Tabelle III ist die statistische Auswertung der Clearanceergebnisse dargestellt. Der Vergleich der Mittelwertsdifferenzen nach der Fischerschen t-Verteilung ergab lediglich in drei Fällen (7., 16., 17.) eine sichere Abnahme der Inulin-Clearance, während der gesamten Beobachtungsdauer nach der Injektion von Camphidonium. Im Falle 15 sank die Inulin-Clearance zuerst ab und unterschied sich danach nicht mehr sicher von den Mittelwerten der Vergleichsperioden. In drei weiteren Fällen kam es erst nach 45 Minuten zu einer signifikanten Abnahme der Inulin-Clearance (8., 10., 13.), in einem Fall zu einer Zunahme (jedoch nur innerhalb der 5 %-Grenze).

Bei den PAH-Clearancewerten kam es viermal zu einer statistisch gesicherten Abnahme (10., 15., 16., 17.) und einmal zu einer signifikanten Zunahme (3.) der Werte. In drei weiteren Fällen (8., 11., 12.) kam es erst nach 45 Minuten zu einer Abnahme im Vergleich zur Vorbeobachtungsperiode und zweimal zu einer Zunahme (1., 7.). In einem einzigen Falle (2.) wurde in den ersten 45 Minuten nach der Camphidonium-Injektion eine Zunahme innerhalb der 5 %-Grenze beobachtet, während danach keine sichere Änderung nachzuweisen war.

Um einen Einblick in die intrarenale Hämodynamik zu erhalten, wurden die Widerstände der efferenten und afferenten Arteriolen, des venösen Gefäßgebietes und der Gesamtnierendurchblutung errechnet. In sämtlichen 5 Fällen, die unter der Einwirkung von Camphidonium eine Steigerung der Nierendurchblutung erkennen ließen, kam es zu einem Absinken der Gefäßwiderstände (Fall 1 - 5). Im Falle 5, einer chronischen Glomerulonephritis im urämischen Endstadium, und im Falle 1 stieg der Widerstand der efferenten Arteriolen an, während die übrigen Widerstände abnahmen. In der Mehrzahl der Fälle nahm der Gesamtwiderstand ab oder blieb annähernd unverändert. Wenn es zu einem stärkeren Blutdruckabfall kam, stieg der Gefäßwiderstand erheblich an (Fall 15 - 17).

Die Widerstände der afferenten, efferenten und venösen Strombahnen zeigten kein genügend einheitliches Verhalten, so daß man daraus keine verbindlichen Schlüsse ziehen kann.

Die Tabellen IV und V geben das Verhalten der Nierengefäßwiderstände an.

Tabelle IV

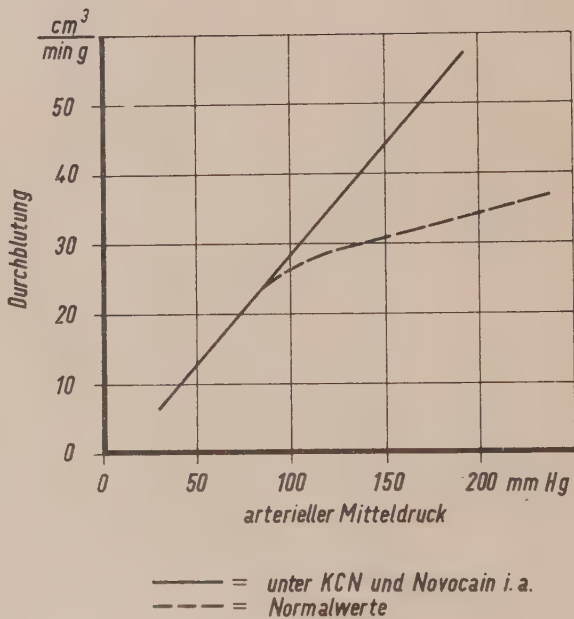
	R				R_V			R'_E				R_A	
	Ausgangs- wert	0-45 min	45-85 min	Ausgangs- wert	0-45 min	45-85 min	Ausgangs- wert	0-45 min	45-85 min	Ausgangs- wert	0-45 min	45-85 min	
	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^3$	
1 E.K.	12,5	9,5	9,0	3,1	3,4	3,1	1,4	2,3	1,7	7,9	3,6	4,1	
2 G.O.	21,9	11,6	12,6	4,1	3,1	3,7	1,3	0,9	1,5	16,4	7,6	7,3	
3 M.K.	20,8	15,1	9,8	5,8	5,2	2,9	2,4	1,9	1,5	12,5	8,0	5,2	
4 H.P.	19,7	15,4	18,4	9,5	7,2	8,7	4,3	3,7	3,8	5,8	4,3	5,8	
5 G.S.	261,9	223,9	216,7	65,3	56,6	62,1	2,5	4,9	5,6	194,0	162,3	148,9	
6 F.I.	8,2	8,0	8,7	2,3	2,3	2,7	1,3	1,1	1,7	4,7	4,5	4,2	
7 A.T.	31,5	27,7	20,8	8,7	7,8	6,8	3,8	2,8	2,8	18,8	17,0	11,2	
8 J.H.	49,0	45,6	54,8	13,4	13,9	17,5	2,0	1,8	0,8	33,5	29,8	36,4	
9 E.C.	18,0	13,3	18,2	3,8	4,4	4,2	1,6	1,7	1,2	12,5	12,1	12,6	
10 M.H.	32,5	29,6	27,7	8,8	9,8	9,1	3,6	3,0	2,5	20,0	16,7	15,9	
11 A.K.	25,9	27,8	29,0	8,8	10,6	11,0	2,6	3,1	2,6	14,4	14,0	15,3	
12 A.S.	64,7	63,2	63,6	18,1	29,0	44,0	4,8	5,0	6,2	41,7	29,0	13,2	
13 M.T.	25,9	33,7	36,9	8,5	12,1	12,3	3,8	4,2	4,0	13,4	17,3	20,5	
14 K.H.	10,8	15,5	10,6	1,4	1,5	1,4	0,4	0,4	0,5	8,9	9,5	8,6	
15 B.S.	55,6	77,0	49,9	9,9	13,5	14,1	3,5	1,2	3,3	42,2	62,3	32,4	
16 J.Z.	62,5	155,4	50,1	13,2	5,7	19,6	3,4	0,2	2,0	45,8	97,6	28,5	
17 G.K.	24,0	407,0	260,2	5,6	149,6	81,3	2,1	0,7	2,0	16,2	256,7	17,6	

Prozentuale Abweichung der Nierengefäßwiderstände vom Ausgangswert.

Tabelle V

		R		R _V		R' _E		R _A	
		0-45 min	45-85 min	0-45 min	45-85 min	0-45 min	45-85 min	0-45 min	45-85 min
1	E.K.	- 24,6	-28,4	+ 9,2	- 0,8	+61,6	+ 19,3	- 53,7	-48,0
2	G.O.	- 46,8	-42,5	- 25,2	- 10,3	-29,2	+ 13,6	- 53,7	-55,7
3	M.K.	- 27,0	-52,9	- 10,2	- 48,5	-20,6	- 38,6	- 33,9	-57,7
4	R.P.	- 22,1	- 6,9	- 24,0	- 8,2	-12,2	- 11,1	- 26,2	- 1,6
5	G.S.	- 14,5	-17,3	- 13,4	- 4,9	-93,4	+119,7	- 16,4	-23,3
6	F.I.	- 4,1	+ 4,6	+ 2,2	+ 19,9	-12,3	+ 41,1	- 4,9	-11,7
7	A.T.	- 12,0	-33,8	- 10,4	- 22,0	-26,8	- 27,1	- 9,7	-40,7
8	J.H.	- 7,1	+11,8	+ 3,8	+ 31,0	-10,3	- 56,8	- 11,2	+ 8,3
9	E.C.	+ 1,7	+ 1,0	+ 14,0	+ 10,5	+ 5,8	- 23,3	- 2,8	+ 1,2
10	M.H.	- 8,9	-14,9	+ 11,3	+ 3,9	-17,1	- 30,0	- 16,2	-20,3
11	A.K.	+ 7,0	+11,8	+ 19,7	+ 23,8	+16,8	- 0,8	- 2,6	+11,8
12	A.S.	- 2,3	- 1,7	+ 60,5	+143,4	+ 5,5	+ 29,9	- 30,5	-68,3
13	M.T.	+ 52,4	+42,5	+ 19,2	+ 41,1	+ 9,6	+ 41,1	+ 12,8	+30,3
14	K.H.	+ 6,9	- 1,7	+ 10,7	+ 4,5	+ 1,2	+ 7,2	+ 6,6	- 3,1
15	B.S.	+ 38,5	-10,3	+ 36,6	+ 42,5	-65,3	- 5,4	+ 47,5	-23,2
16	J.Z.	+148,3	-19,9	+332,7	+ 47,6	-94,2	- 41,3	+113,0	-37,9
17	G.K.	+ 69,5	+ 8,4	+163,1	+ 8,4	-64,5	- 1,7	+ 58,3	+ 9,0

Abb. 3



*Beziehung zwischen Druck und Durchblutung
an der isolierten Niere nach Ochswadt (11)*

D i s k u s s i o n

Eine besonders starke Verminderung der Nierendurchblutung und der Filtration war dann festzustellen, wenn es zu den Erscheinungen des Kreislaufkollapses kam (Fall 16 und 17).

Watschinger und Fritzer beobachteten nach der Injektion vom Camphidonium einen flüchtigen Anstieg und danach einen starken Abfall der PAH- und Inulin-Clearance, die in den folgenden 30 Minuten geringgradig ausgeglichen wurde, ohne daß die Ausgangswerte wieder erreicht wurden. In unseren Fällen war der Abfall der Clearancewerte weniger ausgeprägt. Ein ähnliches Verhalten wie in den Fällen von Watschinger und Fritzer war nur in den Fällen zu beobachten, bei denen es zu einem unerwünscht starken Blutdruckabfall mit den Symptomen des Kreislaufkollapses kam (Fall 16 der Abb. 2).

Theoretisch ist zu erwarten, daß nach Aufhebung der Autoregulation der Niere die Durchblutung ansteigt, wenn die Vasokonstriktoren gelähmt werden und der Blutdruck auf nicht zu tiefe Werte absinkt. Die Zusammenhänge veranschaulicht die Abbildung 3 (11). Das Verhalten der Fälle 2 - 4 (Zunahme der PAH-Clearance) läßt sich in diesem Sinne deuten.

Wie aus Tabelle IV zu entnehmen ist, nahm der Gesamtwiderstand der Nierengefäße in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ab und stieg lediglich in den Fällen 13, 15, 16 und 17 in den ersten 45 Minuten deutlich an. Ähnliche Änderungen ließen auch die afferenten und efferenten Widerstände erkennen. In den Fällen 15-17 stiegen dabei die afferenten Widerstände zunächst an, um nach 45 Minuten wieder abzusinken. Es kann aus diesen Befunden geschlossen werden, daß die Nierenwiderstände nahezu unverändert bleiben oder sogar abnehmen, wenn es nach Injektion von Camphidonium zu einer Senkung des arteriellen Blutdruckes kommt. Erst bei Zuständen von Kreislaufversagen scheint es zu Gegenregulationsvorgängen mit Widerstandszunahme auch im Nierenkreislauf zu kommen.

Um bei Hochdruckkranken und besonders bei Patienten mit renalem Hochdruck die Nierendurchblutung möglichst nicht herabzusetzen, ist bei der intravenösen Gabe von Camphidonium Vorsicht geboten. Man sollte zunächst mit kleineren Mengen von 1-2 mg beginnen und abrupte Blutdrucksenkungen vermeiden.

Z u s a m m e n f a s s u n g

An 17 Patienten wurde vor und nach intravenöser Injektion von Camphidonium die Inulin- und PAH-Clearance bestimmt und die Nierengefäßwiderstände berechnet.

Es kam zu einer Abnahme der Inulin- und PAH-Clearance von durchschnittlich -15,1 % bzw. -15,9 %, die jedoch statistisch nicht signifikant war. Die Gefäßwiderstände nahmen in der Mehrzahl der untersuchten Fälle ab. Bei intravenöser Anwendung von Camphidonium kam es nicht zur Herabsetzung der Nierendurchblutung und Glomerulumfiltration, wenn nicht zu tiefe Blutdruckwerte erreicht wurden. In drei Fällen, die infolge zu starker Hypotension einen Kreislaufkollaps bekamen, fielen die Clearancewerte jedoch stark ab.

Es wird daher vorsichtige Verabreichung kleiner intravenöser Dosen empfohlen. Auch bei Nierenkranken besteht keine absolute Kontraindikation.

L i t e r a t u r

- (1) Gross, F., J. Druey und R. Meier: *Experientia*, 6,
19-21 (1950)
- (2) Reubi, F. C.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 73,
102-103 (1950)
- (3) Goldman, R. und H. R. Frierson: *Am. J. Med.* 14,
168-174 (1953)
- (4) Panton, W. D. M. und E. Zaimis: *Brit. J. Pharmacol.* 4,
381-400 (1949)
- (5) Odashima, H.: *J. Esper. Med.* 63, 171-184 (1956)
- (6) Ebner, C. M. und Y. Morita: *Amer. J. Med. Sci.* 133,
424-429 (1927)
- (7) Klaus, D. und W. Stripecke: *Z. inn. Med.* 12,
18-25 (1957)
- (8) Watschinger, B. und W. Fritzer: *Wien. Zschr. inn. Med.* 40,
335-344 (1959)
- (9) Smith, H. W., N. Finkelstein, B. Aliminosa,
B. Crawford und M. Graber: *J. clin. invest.* 24,
388 (1945)
- (10) Frank, H. und F. Scheiffarth: *Klin. Wschr.* 914 (1956)
- (11) Ochwaldt, B.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 262,
207 (1955)

L e b e n s l a u f

Am 22. Juni 1934 wurde ich in Berlin als einziges Kind des Prokuristen Heinrich Gburek und seiner Ehefrau Käthe geb. Schwartzer geboren.

In Berlin besuchte ich 3 Jahre lang die Volksschule und anschließend 1 Jahr lang in Jarmen in Vorderpommern. Im Oktober 1945 übersiedelten meine Eltern in die Bundesrepublik nach Neustadt bei Coburg. Hier besuchte ich die siebenklassige Realschule und ging nach der Untersekunda in eine Internatsschule bei Darmstadt. Dort legte ich am 14. März 1955 die Reifeprüfung ab.

Im Mai 1955 begann ich das Medizinstudium in Erlangen und bestand im April 1958 die ärztliche Vorprüfung. Mit der Dissertationsarbeit beschäftigte ich mich vom 2. klinischen Semester an und benötigte bis zur Fertigstellung rund 2 Jahre.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN